

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑪ Veröffentlichungsnummer : **0 473 550 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑳ Anmeldenummer : 91810667.5

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 471/16, A61K 31/47,**
// (C07D471/16, 221:00,
221:00, 209:00)

㉔ Anmeldetag : 21.08.91

③① Priorität : 27.08.90 DE 4027018
 27.08.90 DE 4027015

⑦② Erfinder : Nozulak, Joachim
 In der Ziegelei 1
 W-7843 Heitersheim (DE)

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung :
 04.03.92 Patentblatt 92/10

⑥④ Benannte Vertragsstaaten :
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder : SANDOZ LTD.
 Lichtstrasse 35
 CH-4002 Basel (CH)

⑥④ BE CH DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder : SANDOZ-PATENT-GMBH
 Humboldtstrasse 3
 W-7850 Lörrach (DE)

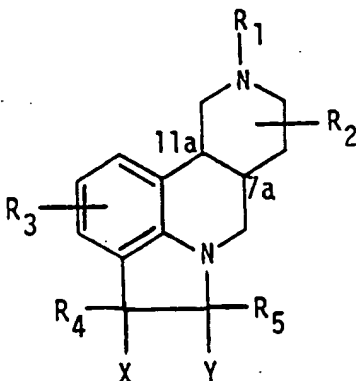
⑥④ DE

⑦① Anmelder : SANDOZ-ERFINDUNGEN
 Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
 Brunner Strasse 59
 A-1235 Wien (AT)

⑥④ AT

⑤④ Indolonaphthyridine.

⑤⑦ Indolonaphthyridine der Formel I,

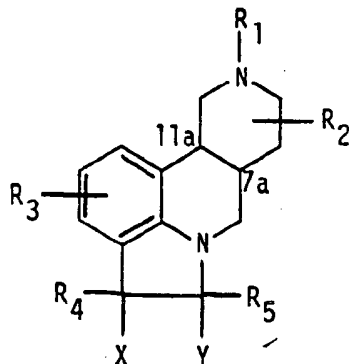


I

worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X und Y wie in der Beschreibung definiert sind, ihre Herstellung und Anwendung als Therapeutika.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind neue 7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro- und 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc]-[2,6]naphthyridine, ihre Herstellung und Anwendung bei der therapeutischen Behandlung.

Diese im folgenden als neue Verbindungen bezeichneten Substanzen entsprechen insbesondere der Formel I,



I

worin

R_1 Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl mono- oder disubstituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,

R_2 für eine der unter R_1 angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

R_3 , R_4 und R_5 unabhängig voneinander je Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

X und Y je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Die neuen Verbindungen können je nach den vorhandenen Substituenten zwei (in Stellung 7a und 11a) oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen. Die Erfindung beinhaltet alle daraus entstandenen Stereomere sowie ihre Gemische, beispielsweise die Racemate der Enantiomere.

In Stellung 7a und 11a können die neuen Verbindungen sowohl ciswie auch trans-verknüpft sein.

Die in den neuen Verbindungen enthaltenen Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen sowie die Alkylteile in den Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl und gegebenenfalls substituierten Carbamoylalkyl-Gruppen enthalten 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Ein Arylrest in einer Arylcarbonylalkyl-, Aralkyl- oder Arylcarbamoylalkylgruppe steht für ein gegebenenfalls durch oben definiertes Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mono-, di- oder trisubstituierter fünf- oder sechsgliedriger, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer carbocyclischer Ring, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Die in den neuen Verbindungen enthaltenen, vorstehend definierten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl, Methoxy und Methylthio dar.

Ein vorstehend definiertes Halogen steht vorzugsweise für Fluor oder Chlor.

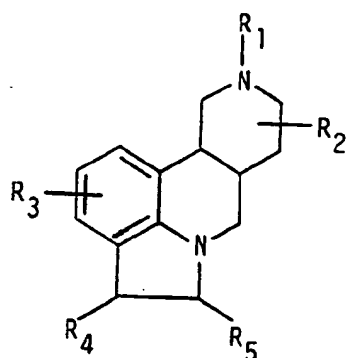
R_1 steht vorzugsweise für Alkyl, insbesondere Methyl. R_2 , R_3 , R_4 und R_5 stehen vorzugsweise für Wasserstoff. Bevorzugt stehen X und Y je für Wasserstoff.

Die Erfindung umfasst z.B. eine Gruppe von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X und Y je Wasserstoff bedeuten, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Ferner umfasst die Erfindung eine Gruppe von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_2 , R_3 , R_4 und R_5 je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

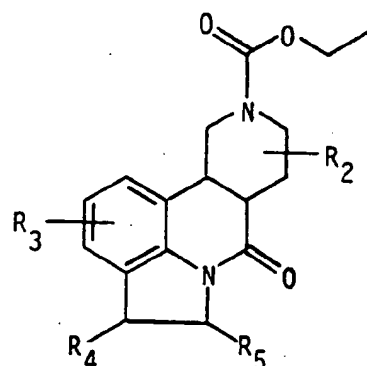
Die bevorzugte Verbindung ist das (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen und ihren Säureadditionssalzen, indem man a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia,



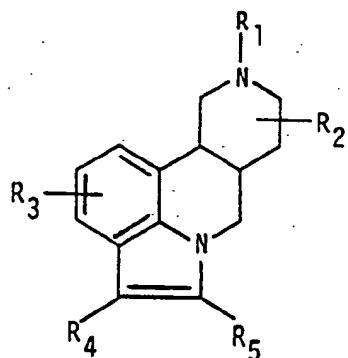
Ia

worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, in Verbindungen der Formel II,



II

worin R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, die 10-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe R₁ ersetzt, oder
b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



Ib

worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

Die Reaktion gemäß Verfahren a) kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Zur Einführung einer Methylgruppe kann die Ethoxycarbonylgruppe z.B. mittels Aluminiumhydrid oder komplexen Aluminiumhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden.

Zur Einführung einer höheren Alkylgruppe oder einer substituierten Alkylgruppe kann zuerst die Ethoxygruppe abgespalten und dann das erhaltene Amin alkyliert werden.

Die Oxidation der Verbindungen der Formel Ia gemäss Verfahren b) kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, zum Beispiel mittels Manganoxid. Es können auch O₂/Kobaltsalze in Methanol, Palladiumdichlorid in Triethylamin oder Benzolseleninsäureanhydrid verwendet werden.

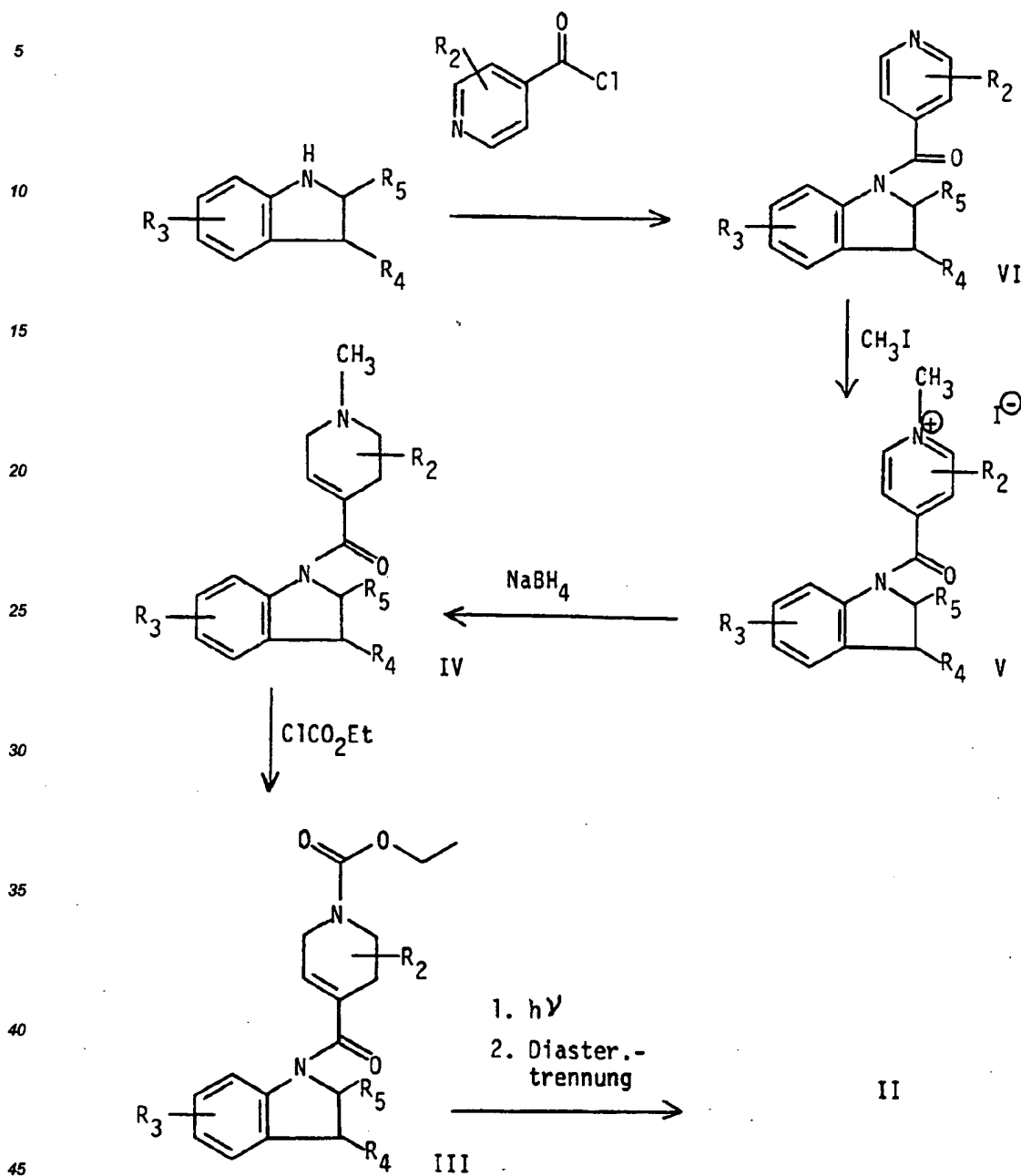
Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische und die Reinigung der so gewonnenen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die erfindungsgemässen Verfahren können mit Ausgangsprodukten in Form der individuellen, optisch aktiven Isomeren oder deren Isomergemische, besonders deren Racemate, erfolgen und führen dann zu den entsprechenden Endprodukten.

Die Racemate können in die individuellen, optisch aktiven Komponenten gespalten werden, wobei bekannte Methoden zur Anwendung gelangen, z.B. via vorübergehende Säureadditionssalzbildung mit optisch aktiven Säuren, z.B. (+)-[bzw. (-)]-Di-O,O'-p-toluoyl-D-(-)-[bzw. L-(+)]-weinsäure, und fraktionierter Kristallisation der diastereoisomeren Säureadditionssalze.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können ausgehend von Isonicotinsäurechlorid (bekannt aus Beilstein 4 Vol. 22/1, S. 526) und Indolin (bekannt aus Beilstein 4, Vol. 20/4, S. 2896) oder von nach an sich bekannten Methoden herstellbaren Derivaten davon, nach dem folgenden Reaktionsschema, z.B. wie im Beispiel 1 unter a) bis e) beschrieben, hergestellt werden:



Die 7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro- und 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridine und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, im folgenden als erfindungsgemässe Verbindungen bezeichnet, weisen im Tierversuch interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen eine antagonistische Wirkung an den zentralen 5HT-1C Rezeptoren.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen eine starke Bindungsaffinität zu zentralen 5HT-1C Rezeptoren auf, die nach der Methode von D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., 118, 13 - 23 (1985) gemessen wurde. Die

Verbindung des nachfolgenden Beispiels 5 hat in diesem Versuch einen pKD-Wert von 7,8.

Ferner antagonisieren die erfindungsgemässen Verbindungen die in Ratten durch Verabreichung von m-Chlorophenyl-piperazin (mCPP) nach der Methode von G. A. Kennett und G. Curzon, Br. J. Pharmacol., 94, 137 - 147 (1988) hervorgerufene Hypolokomotion. Diese Aktivität wird bei Dosen von ca. 0,5 bis 30 mg/kg p.o. festgestellt. Die Verbindung des nachfolgenden Beispiels 5 hat in diesem Versuch einen ED₅₀-Wert von 3 mg/kg p.o.

Aufgrund dieser Wirkungen können die erfindungsgemässen Verbindungen für die prophylaktische Behandlung der Migräne oder für die Behandlung von Störungen wie z.B. Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialem Druck eingesetzt werden.

Eine geeignete Tagesdosis liegt im Bereich von etwa 0,5 bis 300 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,10 bis 150 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Als Heilmittel können die erfindungsgemässen Verbindungen allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden. Geeignete galenische Formen sind z.B. Tabletten, Kapseln und Tropfungen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

BEISPIEL 1: cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

2,03 g (53,4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (es kann auch Aluminiumhydrid verwendet werden) werden bei 0 ° in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschliessend tropft man eine Lösung von 1,61 g (5,36 mmol) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo-[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester in absolutem Tetrahydrofuran ein. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschliessend 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach kühlt man auf - 20 ° und tropft Wasser in die Reaktionslösung. Das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält als gelbes Öl cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst und mit der äquivalenten Menge Malonsäure versetzt. Man erhält nach Kristallisation aus Methanol/Aceton das cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-malonat mit dem Schmelzpunkt 158 - 159 °.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol

327 g (2,05 mol) Isonicotinsäurechloridhydrochlorid werden in Methylenchlorid vorgelegt (das Hydrochlorid wird durch Umsetzung von Isonicotinsäurehydrochlorid in Thionylchlorid nach üblichem Verfahren hergestellt). Zur Lösung tropft man bei 20 ° 532 ml (3,69 mol) Triethylamin und anschliessend 206 ml (1,84 mol) Indolin in Methylenchlorid gelöst zu. Man lässt die Mischung 16 Stunden bei 20 ° ruhen. Danach wird der Ansatz mit Wasser gewaschen, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol mit dem Schmelzpunkt 127 - 128 ° (Kristallisation aus Methylenchlorid/Ethanol/Hexan).

b) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridiniumiodid

224 g (1 mol) 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol werden in Aceton suspendiert. Man erhitzt zum Rückfluss und tropft 137,6 ml (2,21 mol) Methyljodid zu. Nach 45 Min. erfolgt eine erneute Zugabe von 68,8 ml (1,1 mol) Methyljodid. Die Reaktionsmischung wird weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält in Form gelber Kristalle 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridinium-iodid mit dem Schmelzpunkt 242 - 243 ° (Kristallisation Aceton/Ether).

c) 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol

308 g (0,84 mol) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridinium-iodid werden in Ethanol suspendiert. Die Lösung wird auf + 10 ° gekühlt. Unter intensivem Rühren tropft man eine Mischung von 95,9 g (2,52 mol) Natriumborhydrid in 960 ml Wasser und 96 ml 30%ige Natronlauge ein. Anschliessend lässt man 2 Stunden bei Raumtemperatur ruhen. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit Eiswasser und Methylenchlorid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und das Produkt daraus mit 2 n Salzsäure extrahiert. Die salzsaure, wässrige Lösung wird mit 30%iger Natronlauge alkalisiert und das Produkt mit Methylenchlorid extra-

hiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhaelt 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol mit dem Schmelzpunkt 70 - 72 ° (Kristallisation aus Ether/Petrolether).

d) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridincarbaminsaeureethylester

145,4 g (0,6 mol) 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol werden in Toluol vorgelegt. Dazu gibt man 156,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin und erwarmt auf 80 °. Bei gleicher Temperatur tropft man zur Reaktionsmischung eine Loesung von 196,8 ml (2,1 mol) Chlorameisensaureethylester in Toluol ein. Man laesst 2 Stunden bei 80 ° ruehren und kuehlt anschliessend auf 0 ° ab. Der Ansatz wird mit Wassereis versetzt und mit 2 n Salzsaeure gewaschen. Die Toluolphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Man erhaelt 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridincarbaminsaeureethylester mit dem Schmelzpunkt 112 - 113 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether/Ether).

e) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester

2,0 g (6,7 mmol) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridincarbaminsaeureethylester werden in Toluol unter Ruehren und Argon mit einer 400 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Reaktionsgefaess wird mit fliessendem Wasser gekuehlt. Im Abstand von 12 Stunden wird die Tauchlampe gereinigt und die Reaktionsloesung mit 3 Mol% Aktivkohle behandelt und ueber Hyflo filtriert. Nach insgesamt 50 Stunden Bestrahlung wird das Toluol abgedampft. Das Rohprodukt wird saeulenchromatografisch (Kieselgel) gereinigt und dabei die cis/trans-Diastereomeren getrennt. Man erhaelt als Oel cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester. IR(CH₂Cl₂) : ν = 1665 cm⁻¹ (Amid C=O); 1690 cm⁻¹ (Carbamat C=O).

¹H-NMR(D₆-DMSO), 360 MHz : δ (ppm) = 1,20 (t, J = 7,5 Hz; 3H, Carbamat-CH₃); 4,08 (q, J = 7,5 Hz; 2H, Carbamat-CH₂).

BEISPIEL 2: trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1). Man erhaelt trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 102 - 103 ° (Ether/Hexan). Als Malonat mit dem Schmelzpunkt 155 156 ° (Aceton/Methanol).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1 e). Man erhaelt trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester mit dem Schmelzpunkt 132 - 133 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether).

Analog zu Beispiel 1 werden folgende Verbindungen der Formel I hergestellt:

Beispiel	R	Konfig.	Smp. des Dihydrochlorids
3	Ethyl	(±)-cis	280 - 281 °
4	n-Propyl	(±)-cis	294 - 296 °

BEISPIEL 5: (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

13,57 g (59 mmol) (+/-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Herstellung siehe Beispiel 1) werden in Aceton geloest. Man versetzt diese Loesung mit 23,92 g (59 mmol) (-)-Di-O,O'-p-toluyl-L-weinsaure-monohydrat in Aceton. Die Loesung wird eingeengt, mit Ether versetzt und das auskristallisierte Salz abfiltriert und mit Aceton/Ether gewaschen. Das Salz wird bis zum konstanten Dreh-

wert aus Ethanol/Aceton umkristallisiert [Die Mutterlaugen werden zur Gewinnung des (-)-Enantiomeren (Beispiel 6) separat gesammelt]. Man erhaelt das (-)-Di-O,O'-p-toluyll-L-tartrat mit dem Schmelzpunkt 158-159 ° und dem Drehwert - 46 ° (c = 0,5, Methanol). Aus dem Drehwert-konstanten Kristallisiert wird durch Zugabe von Eis/konz. Ammoniak-Loesung und Methylenchlorid die Base freigesetzt. Man erhaelt (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Drehwert + 132 ° (c = 0,5; Methanol). Die Base kristallisiert als Malonat mit dem Schmelzpunkt 129 - 130 ° (Kristallisation aus Aceton/Ether) und dem Drehwert + 71 ° (c = 0,5; Methanol).

BEISPIEL 6: (-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Herstellung aus (+/-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 1) oder aus den gesammelten Mutterlaugen der (+)-Enantiomeren-Gewinnung unter Verwendung von (+)-Di-O,O'-p-toluyll-D-weinsaeure. Verfahren analog der Herstellung des (+)-Enantiomeren (Beispiel 5). Man erhaelt das (+)-Di-O,O'-p-toluyll-D-tartrat mit dem Schmelzpunkt 160 - 161 ° (Methanol/Aceton) und dem Drehwert + 46 ° (c = 0,5, Methanol). Nach Freisetzung der Base erhaelt man (-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Drehwert - 130 ° (c = 0,5, Methanol). Die Base kristallisiert als Malonat mit dem Schmelzpunkt 129-130 ° (Aceton/Ether) und dem Drehwert - 75 ° (c = 0,5, Methanol).

BEISPIEL 7: cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

200 mg (0,9 mmol) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 1) werden in Methylenchlorid geloest. Unter Ruehren addiert man bei 20 ° 2,00 g Mangan(IV)oxid (gefaellt aktiv). Man laesst 4 Stunden bei Raumtemperatur ruehren, filtriert die Reaktionsmischung anschliessend ueber Hyflo und dampft das Methylenchloridfiltrat ein. Man erhaelt nach Kristallisation aus Ether cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 125 - 126 °. ¹H-NMR, 360 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 2,31 (s; 3H, 10-N-CH₃). Die Verbindung hat als Hydrogenfumarat den Schmelzpunkt 127 ° (Zers.).

BEISPIEL 8: trans-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Die Herstellung entspricht der des cis-Diastereomeren (Beispiel 7). Man erhaelt trans-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 143 - 145 ° (Kristallisation aus Ethanol). ¹H-NMR, 360 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 2,45 (s; 3H, 10-N-CH₃); 6,44 (m; 1H, C-4-H).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1 e). Man erhaelt trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsaeureethylester mit dem Schmelzpunkt 132 - 133 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether).

b) trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1). Man erhaelt trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 102 - 103 ° (Ether/Hexan). Als Malonat mit dem Schmelzpunkt 155 - 156 ° (Aceton/Methanol).

Analog zu Beispiel 7 werden auch folgende Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R₂, R₄, R₅, X und Y Wasserstoff bedeuten:

Beispiel	R ₁	R ₃	Konfig.	Smp.
9	Ethyl	H	(±)-cis	156 - 158 ° (Hydrogenmaleinat)
10	n-Propyl	H	(±)-cis	105 - 107 ° (Hydrogenmaleinat)
11	Methyl	2-Cl	(±)-trans	324 ° (Zers.) (Hydrochlorid)

BEISPIEL 12: (-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

16,10 g (71 mmol) (+/-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Herstellung siehe Beispiel 7) werden in Aceton gelöst. Man versetzt diese Lösung mit 28,80 g (71 mmol) (-)-Di-O,O'-p-toluy-L-weinsäure-monohydrat (in Aceton). Die Lösung wird eingeeengt, mit Ether versetzt und das auskristallisierte Salz abfiltriert und mit Aceton/Methanol gewaschen. Das Salz wird bis zum konstanten Drehwert umkristallisiert aus Methylenchlorid/Methanol. (Die Mutterlaugen werden separat gesammelt, vgl. Beispiel 13). Aus dem Drehwert-konstanten Kristallat wird durch Zugabe von Eis/konz. Ammoniak-Lösung und Methylenchlorid die Base freigesetzt.

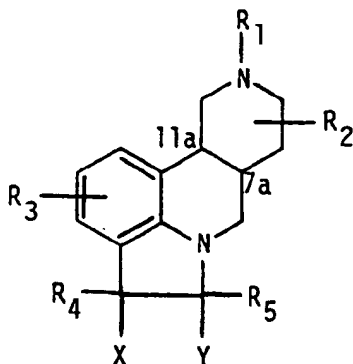
Man erhält (-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin vom Schmelzpunkt 99 - 100 ° und dem Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (c = 0,25, CH₂Cl₂).

BEISPIEL 13: (+)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Herstellung aus (+/-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 7) oder aus den gesammelten Mutterlaugen der (-)-Enantiomer-Gewinnung unter Verwendung von (+)-Di-O,O'-p-toluy-D-weinsäure. Verfahren analog der Herstellung des (-)-Enantiomeren (Beispiel 12). Man erhält nach Freisetzung der Base (+)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin vom Schmelzpunkt 101 - 102 ° (Ether/Hexan) mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ (c = 0,25, CH₂Cl₂).

Patentansprüche

- Ein 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes.
- Eine Verbindung der Formel I,



I

worin

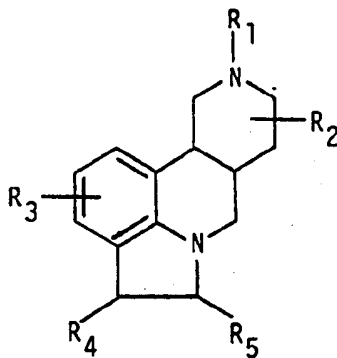
R₁ Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl mono- oder disubstituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,

R₂ für eine der unter R₁ angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

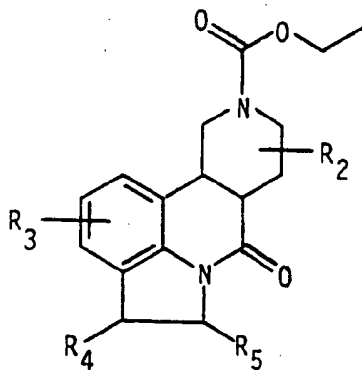
X und Y je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R₁ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₂, R₃, R₄, R₅, X und Y je Wasserstoff bedeuten.
4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R₁ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₂, R₃, R₄ und R₅ je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden.
5. Das (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia,



Ia

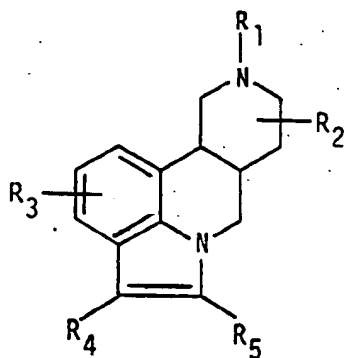
worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie im Anspruch 2 definiert sind, in Verbindungen der Formel II,



II

worin R₂, R₃, R₄ und R₅ wie im Anspruch 2 definiert sind, die 100-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe R₁ ersetzt, oder

b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



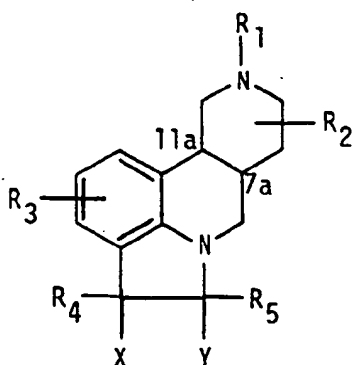
Ib

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie im Anspruch 2 definiert sind, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

7. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur Anwendung als Pharmazeutikum.
8. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur prophylaktischen Behandlung der Migräne oder zur Behandlung von Störungen wie Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialen Druck.
9. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform.
10. Die Anwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur prophylaktischen Behandlung der Migräne oder zur Behandlung von Störungen wie Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialen Druck.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1,



I

worin

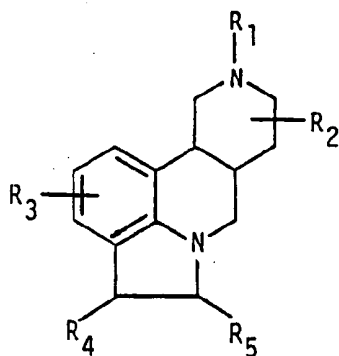
R_1 Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl mono- oder disubstituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,

R_2 für eine der unter R_1 angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

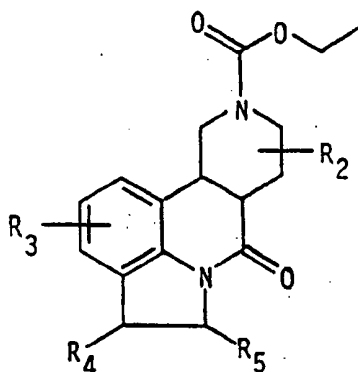
X und Y je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia,



Ia

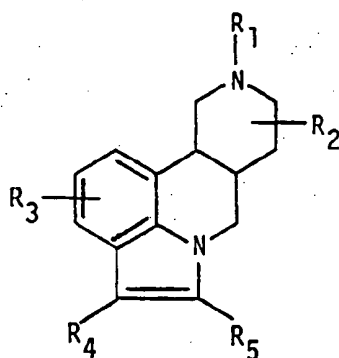
worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, in Verbindungen der Formel II,



II

worin R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, die 10-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe R₁ ersetzt, oder

b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



Ib

worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

- 5 2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R₁ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₂, R₃, R₄, R₅, X und Y je Wasserstoff bedeuten.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R₁ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₂, R₃, R₄ und R₅ je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden.
- 10 4. Verfahren gemäss Anspruch 1, zur Herstellung des (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.
- 15 5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoff vermischt.

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91810667.5
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 110, Nr. 13, 27. März 1989, Columbus, Ohio, USA C. PAPAGEORGIOU et al. "Acid-catalyzed rearrangements for a diastereoselective entry into a new fused hexacyclic heterocycle: (5RS,7aRS,12RS,14aRS)-4,5,7,7a,11,12,14,14a-octahydro-5,12-dimethyldiindolo(1,7-bc:1',7'-gh)(2,6)naphthyridine" Seite 681, Spalte 2, Zusammenfassung-Nr. 114 711c & Helv. Chim. Acta 1988, 71(5) 1079-83 -----</p>	1, 2	<p>C 07 D 471/16 A 61 K 31/47 /(C 07 D 471/16 C 07 D 221:00 C 07 D 221/00 C 07 D 209:00)</p>
			<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)</p>
			<p>C 07 D 471/00</p>
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
WIEN		22-10-1991	ONDER
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			